

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-286456
(43)Date of publication of application : 19.10.1999

(51)Int. Cl. A61K 47/36
A61K 9/20
A61K 47/38

(21)Application number : 10-103674 (71)Applicant : LION CORP
(22)Date of filing : 31.03.1998 (72)Inventor : KIZU NORIO
OGASAWARA SHIGEO
ISHIZAKA TAKASHI

(54) COMPOSITE POWDER COMPOSITION AND TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composite powder composition capable of maintaining excellent functions as an excipient and simultaneously reducing its amount, and further capable of being homogeneously compounded in the preparations, when especially used as an excipient for the tablets, and to provide tablets not having irregularity among the binding forces and collapse times of the preparations and capable of being changed into small tablets by using the composite powder composition as an excipient.

SOLUTION: This composite powder composition is obtained by adding impact forces to a mixture of the particles of a starch material with the particles of a cellulose compound to form the composition, and comprises the particles of the starch compound and the particles of the cellulose compound in a starch compound: cellulose compound weight ratio of 80:20 to 99:1.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-286456

(43) 公開日 平成11年(1999)10月19日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

B

9/20

9/20

D

47/38

47/38

B

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-103674

(22) 出願日 平成10年(1998)3月31日

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 木津 典生

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ

ン株式会社内

(72) 発明者 小笠原 榮男

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ

ン株式会社内

(72) 発明者 石坂 隆史

東京都目黒区原町2-8-10

(74) 代理人 弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 複合粉体組成物及び錠剤

(57) 【要約】

【解決手段】 デンプン類の粉体粒子とセルロース類の粉体粒子とを複合化してなり、これらの重量比率がデンプン類：セルロース類＝80：20～99：1であることを特徴とする複合粉体組成物。

【効果】 本発明の複合粉体組成物は、デンプン類とセルロース類とが所定割合で複合化されているので、デンプン類及びセルロース類のそれぞれの崩壊性及び結合性という特長を持ち合わせている。従って、本発明の複合粉体組成物を錠剤に賦形剤として配合する場合には、それぞれの特長を調整するために配合量を多くする必要がなく、例えば錠剤等の小型化が可能となる上、製剤化に際して結合剤と崩壊剤との均一性が不十分となることがないので、製剤間の品質特性、生理活性物質の吸収性等のバラツキを防止することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 デンプン類の粉体粒子とセルロース類の粉体粒子とを複合化してなり、これらの重量比率がデンプン類：セルロース類＝80：20～99：1であることを特徴とする複合粉体組成物。

【請求項2】 上記デンプン類と上記セルロース類との混合粉体に衝撃力を加えて、上記デンプン類の粉体粒子と上記セルロース類の粉体粒子とを複合化してなる請求項1記載の複合粉体組成物。

【請求項3】 請求項1又は2記載の複合粉体組成物を賦形剤として配合してなることを特徴とする錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、錠剤等の賦形剤として有用な複合粉体組成物及び該複合粉体組成物を配合した錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来より、生理活性を有する薬剤等の有効成分を製剤化するに当たり、例えば錠剤のような製剤であれば、製剤に結合性を与えるために結晶セルロース等の結合剤、崩壊性を付与するためにデンプン等の崩壊剤などが賦形剤として配合されている。しかしながら、上記のような崩壊剤には結合力がなく、一方、結合剤には崩壊を遅くするという相反する性質があるため、それぞれの特長を活かすには両方の配合量を多くしなければならず、その結果、製剤の大型化につながり、服用性が悪くなってしまうという問題があった。また、製剤化に際して上記のような崩壊剤と結合剤とを別々に配合すると、製剤ごとの均一性が不十分となり易く、このような均一性の不足によって、製剤ごとに硬度や崩壊性等の特性にばらつきが生じ、製剤の品質特性及び有効成分の吸収性に影響を与えるという問題が生じるおそれがあった。

【0003】このような問題を解決するために、種々の賦形剤が提案されており、例えば結晶セルロースと結合性及び崩壊性を有する変性デンプンとを所定の比率で配合、混合した製剤組成物（特開昭55-24136号公報）、低溶解性薬剤、微結晶セルロース及びデンプンよりなる乾燥混合物から製せられる迅速溶解性調剤組成物（特開昭60-4124号公報）、セルロース粉末及びヒドロキシプロピルセルロース粉末を所定割合で分散させた分散液を噴霧乾燥した圧縮成型用賦形剤（特開昭60-97919号公報）等が挙げられているが、これらの提案の場合、いずれも上記問題を十分に解決するには至っていないかった。

【0004】本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、特に錠剤の賦形剤として使用する場合、賦形剤としての優れた機能を維持したまま、その使用量を低減化することができる上、製剤に均一に配合することができる複合粉体組成物及び該複合粉体組成物を賦形剤として使

用することによって、製剤ごとの結合力、崩壊時間にバラツキがなく、小型化も可能な錠剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、崩壊剤として使用されるデンプン類に結合剤として使用されるセルロース類を所定割合で配合し、これらの粉体粒子を複合化したものを賦形剤として配合すると、各製剤ごとの結合力、崩壊性にバラツキが少なくなるのみならず、その使用量を低減化することができることを知見した。

【0006】即ち、デンプン類とセルロース類とを所定割合で混合、分散させた混合粉体の場合、デンプン類とセルロース類との粉体粒子間には主として静電気力のみが作用した状態であるが、この混合粉体に更に衝撃力を剪断力や圧縮力をできるだけ取り除いて加えると、デンプン類の粉体粒子及びセルロース類の粉体粒子の表面に主として力が加わるために、粉体粒子の歪みがそれらの表面近傍に局在した状態となって、より良好な混合状態で粉体粒子が複合化されて複合粉体組成物となる。この複合粉体組成物を例えば錠剤の賦形剤として有効成分と共に打錠すると、セルロース類が結合剤としての機能を発揮し、打錠圧によって適度の硬度を有する錠剤が形成され、この錠剤を例えば水中に投入すると、粉体粒子の間隙を通じて水が速やかに入り込み、デンプン類の崩壊剤としての機能が発揮される。従って、上記複合粉体組成物は、製剤調製時には、セルロース類の結合力が発揮され、服用時にはデンプン類の崩壊性が発揮されて、それぞれの特長が互いに妨げ合うことなく十分に発揮されることを知見し、本発明をなすに至った。

【0007】従って、本発明は、デンプン類の粉体粒子とセルロース類の粉体粒子とを複合化してなり、これらの重量比率がデンプン類：セルロース類＝80：20～99：1であることを特徴とする複合粉体組成物及び該複合粉体組成物を賦形剤として配合してなることを特徴とする錠剤を提供する。ここで、上記複合粉体組成物が上記デンプン類と上記セルロース類との混合粉体に衝撃力を加えて、上記デンプン類の粉体粒子と上記セルロース類の粉体粒子とを複合化したものであれば、より好適である。

【0008】以下、本発明につき更に詳しく説明する。本発明の複合粉体組成物は、デンプン類とセルロース類とを所定割合で配合して複合化したものである。ここで、本発明で使用されるデンプン類としては、通常崩壊剤として使用されているデンプン或いはデンプン誘導体等の各種デンプン類を使用することができ、このようなデンプン類として、例えばトウモロコシデンプン（コーンスターチ）、パレイショデンプン（ポテトスターチ）、コムギデンプン、コメデンプン等のデンプン、或

いはヒドロキシプロピルスターチ、部分 α 化デンプン等のデンプン誘導体を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。これらの中でも、トウモロコシデンプン（コーンスターチ）、バレイショデンプン（ポテトスターチ）、コムギデンプン、コメデンプン等のデンプンがより好ましい。

【0009】上記デンプン類の平均粒子径は、特に制限されるものではなく、通常崩壊剤として使用されるデンプン類の粒子と同程度のものを使用することができ、例えば平均粒子径が $10\sim150\mu\text{m}$ 、好ましくは $10\sim100\mu\text{m}$ 、より好ましくは $10\sim80\mu\text{m}$ であるものが好適である。

【0010】本発明において使用されるセルロース類としては、通常結合剤として用いられているセルロース或いはセルロース誘導体を使用することができ、このようなセルロース類として、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース等を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。これらの中でも、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等がより好ましい。

【0011】上記セルロース類の平均粒子径は、特に制限されるものではなく、通常結合剤として使用されるセルロース類の粒子と同程度のものを使用することができるが、セルロース類の粒子径が大きすぎると上記デンプン類と複合し難くなり、一方、セルロース類の粒子があまり細かすぎると、粉塵爆発等のような作業面での危険を伴い易くなるおそれがあることを考慮すれば、粒度分布の90%以上が $5\sim100\mu\text{m}$ に存在するものが、より好適である。なお、市販品のセルロース類の中でこのような粒度分布を有する製品として、例えば結晶セルロースであれば、旭化成工業株式会社製の「アビセルPH-F20」、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであれば、信越化学工業株式会社製の「L-HPC」が好適であり、「L-HPC」の中でも「LH-30」、「LH-31」、「LH-32」のグレードのものが特に好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースであれば、信越化学工業株式会社及び日本曹達株式会社製の「HPC」の各種グレード等を好適に使用することができる。

【0012】本発明の複合粉体組成物における上記デンプン類とセルロース類との配合比率は、デンプン類：セルロース類（重量比）＝ $80:20\sim99:1$ 、好ましくは $85:15\sim99:1$ 、より好ましくは $90:10\sim98:2$ である。デンプン類の配合比率が低すぎると例えば複合粉体組成物を錠剤の賦形剤として使用しても良好な崩壊性が得られない。一方、デンプン類の配合比率が高すぎると例えば複合粉体組成物を錠剤の賦形剤

として配合しても十分な錠剤硬度が得られない。

【0013】次に、本発明の複合粉体組成物の製造方法を説明する。ここで、本発明の複合粉体組成物を製造する方法は、特に制限されるものではなく、公知の粉体複合化方法を採用することができるが、本発明の場合、水や溶媒を一切使用しない乾式機械的方法によって複合化することが望ましく、例えば粉碎装置或いは破砕力を応用した粉体粒子の複合化専用装置を使用して、これらの粉体粒子に強い衝撃力を与えて、混合粉体表面に単に混合、分散による静電気力よりも強い付着力、結合力を生じさせて、粒子同士を複合化させる手段が好適であり、この場合、これらの力は混合粉体の量、種類等によって適宜選定されるが、衝撃力を加える場合、上述した理由により剪断力や圧縮力をできるだけ取り除くことが望ましく、また、摩擦による熱の発生もできるだけ抑えることが望ましい。

【0014】このような手段を採用した具体的は製造方法として、例えば、第1工程において上記デンプン類と上記セルロース類とを混合分散させて混合粉体を得た後、第2工程において例えば高速ローターと循環回路とを備えた装置に上記混合粉体を投入し、循環回路内の気相中に分散させながら混合粉体に強い衝撃力を短時間に与えることにより、上記混合粉体を複合化させる方法を挙げることができる。このような方法を実施する装置としては、市販の表面改質装置を使用することができ、例えばハイブリダイゼーションシステム〔商品名、(株)奈良機械製作所製〕、コスモス〔商品名、川崎重工業製〕、メカノフュージョンシステム〔商品名、ホソカワミクロン製〕、シーター・コンボザー〔商品名、特許工作所製〕等が好適に使用することができる。

【0015】より具体的には、例えば上記ハイブリダイゼーションシステムを使用する場合、上記デンプン類とセルロース類とを上記配合比率となるようにO. M. ダイザー（混合分散装置）内に投入し、5分間程度これらを混合、分散させて、デンプン類とセルロース類との混合粉体を得た後、適宜量の上記混合粉体を計量後、ハイブリダイザー（複合化装置）内に投入して、機内の高速ローターと循環回路との作用によって、上記デンプン類と上記セルロース類とを複合化する。ここで、ハイブリダイザーの処理条件は、上記粒子の複合化がなされるように適宜選定することができ、例えば上記混合粉体の投入量が 100g 程度であれば、高速ローターの周速を $30\sim150\text{m/秒}$ 、特に $60\sim80\text{m/秒}$ とし、処理時間を $5\sim30$ 分、特に $5\sim20$ 分とすると好適である。ローターの周速が遅すぎると十分な衝撃力が得られない場合があり、速すぎると過度の発熱が起り、上記混合粉体に変質する可能性が生じる場合がある。一方、処理時間が短すぎると粒子同士の複合化が行われない場合があり、処理時間が長すぎるとそれ以上の複合化が行われず不経済となるのみならず、既に複合化された粒子を破

壊、変形するおそれが生じる。

【0016】また、例えば乳鉢を用いて上記混合粉体に衝撃力を加えて複合化することもでき、このような衝撃力を与える装置としては、例えばニッター自動乳鉢ANM〔商品名、日陶科学（株）製〕等の自動乳鉢などが好適であり、このような装置の場合、混合粉体の量、種類等によって上記ハイブリダイゼーションシステム等と同様の衝撃力が短時間に加わるように、適宜処理条件を設定することが望ましく、例えば上記自動乳鉢は、乳鉢の回転数が6rpm、乳棒の回転数が100rpmであるので、このような装置の場合、処理時間は好ましくは5～30分、より好ましくは5～20分、特に好ましくは5～15分程度とすると好適である。

【0017】このようにして得られた本発明の複合粉体組成物は、錠剤や顆粒剤等の賦形剤として好適に使用することができ、製剤化するに当たり、本発明の効果を妨げない範囲で生理活性物質等の各種有効成分、内服薬に添加できる添加剤等を1種単独で又は2種以上適宜組み合わせることで常用量配合することができる。

【0018】そして、本発明の複合粉体組成物を賦形剤として使用して錠剤化するに際しては、生理活性物質等の各種有効成分及びその他の錠剤用賦形剤などと共に十分に攪拌、混合した後、打錠して錠剤に成形する。ここで、例えば通常の内服薬に用いる円形の錠剤を製造するのであれば、直径5～11mmとなるように、打錠圧500～3000kgで打錠することが好ましく、この場合、本発明の複合粉体組成物の錠剤中の含有量は、1～99%、好ましくは1～75%、特に1～30%とすることが好ましい。ここで、従来のようにデンプン類及びセルロース類を別々に配合するのであれば、上記のような好適な錠剤の硬度及び崩壊性を得るためには、デンプン類及びセルロース類のそれぞれの製剤への配合量を多くしなければならなかったが、本発明の複合粉体組成物によれば、上記デンプン類及びセルロース類の配合比率等によって、それぞれの特長を活かして製剤の硬度と崩壊性を調整することができるので、好適な錠剤の硬度及び崩壊性を得るために配合量を多くする必要はない。

【0019】

【発明の効果】本発明の複合粉体組成物は、デンプン類とセルロース類とが所定割合で複合化されているので、デンプン類及びセルロース類のそれぞれの崩壊性及び結合性という特長を持ち合わせている。従って、本発明の複合粉体組成物を錠剤に賦形剤として配合する場合には、それぞれの特長を調整するために配合量を多くする必要がなく、例えば錠剤等の小型化が可能となる上、製

剤化に際して結合剤と崩壊剤との均一性が不十分となることがないので、製剤間の品質特性、生理活性物質の吸収性等のバラツキを防止することができる。特に、本発明の複合粉体組成物が、デンプン類とセルロース類との混合粉体に衝撃力を加えて複合化したものであれば、水やその他の溶媒を一切使用しない乾式機械的方法を採用して短時間で非常に簡易な工程で複合化することができるので、より有用である。

【0020】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

【0021】トウモロコシデンプン（平均粒子径：15.54 μ m；日本食品化工（株）製、商品名「コーンスターチ（W）」）と結晶セルロース（平均粒子径：15.27 μ m；旭化成工業（株）製、商品名「アビセルPH-F20」）とを、粉体の混合、分散を行うO.M.ダイザーと粉体複合化処理を行うハイブリダイザーとから構成されるハイブリダイゼーションシステム

〔（株）奈良機械製作所製、NHS-O型〕中に、表1に示す配合割合（重量比、以下同様）で投入して、下記処理条件でそれぞれ処理して実施例1及び比較例1、2の複合粉体組成物を得、一方、実施例1と同条件でO.M.ダイザーのみで処理した混合粉体組成物を比較例3とした。

【0022】これら複合粉体組成物又は混合粉体組成物、炭酸マグネシウム及びステアリン酸マグネシウムを表1に示す配合割合で混合して混合物を得た後、各混合物をタブレットティングテスト（商品名：三協バイオテック（株）製）を用いて打錠圧1500kgで錠剤に成形した後、その錠剤の硬度を測定した。なお、錠剤の硬度を表す値には、Fb（解放放出錠剤の半径方向強度）を用いた（以下、同様）。また、各錠剤の崩壊時間を日本薬局方記載の崩壊試験に準じて水を試験液として測定した。結果を表1に併記する。なお、表1の組成のような錠剤の場合、錠剤の硬度は5kg以上程度であることが望ましく、崩壊時間は3分以内であることが望ましい。処理条件、

O.M.ダイザー処理時間：10分

ハイブリダイザー回転盤（高速ローター）の周速：80m/秒

ハイブリダイザー処理時間：10分間

【0023】

【表1】

		実施例	比較例		
		1	1	2	3
組成 (g)	複合粉体組成物	100	100	100	-
	トウモロコシデンプン：結晶セルロース	90：10	100：0	70：30	-
	混合粉体組成物	-	-	-	100
	トウモロコシデンプン：結晶セルロース	-	-	-	90：10
	炭酸マグネシウム	392	392	392	392
	ステアリン酸マグネシウム	8	8	8	8
	合計	500	500	500	500
賦形剤率 (重量%)		21.6	21.6	21.6	21.6
複合粉体 (重量%)		20.0	20.0	20.0	-
混合粉体 (重量%)		-	-	-	20.0
硬度 (kg)		6.04	3.00	6.50	4.64
崩壊時間 (秒)		42 (40~45)	40	240~300	42 (40~45)

【0024】表1の結果によれば、トウモロコシデンプンと結晶セルロースとを90：10の割合で配合して複合化した本発明の複合粉体組成物は、錠剤の賦形剤として使用すると、十分な硬度を有し、かつ崩壊性にも優れた錠剤が得られるのに対して、結晶セルロースを使用しないで同様の複合化処理を行った場合（比較例1）及びトウモロコシデンプンと結晶セルロースとを90：10の割合で配合して単に混合した場合（比較例3）は、十分な硬度が得られず、一方、結晶セルロースの配合割合が大きすぎる場合（比較例2）は、崩壊時間が非常に長

くなり、良好な崩壊性が得られないことが認められる。

【0025】次に、上記トウモロコシデンプンと上記結晶セルロースを表2に示す配合割合となるように上記実施例と同様に複合化又は比較例3と同様に混合して、実施例2～5及び比較例4～9の複合粉体組成物又は混合粉体組成物を得た。これらの複合粉体組成物及び混合粉体組成物を上記と同様にして錠剤に成形した後、その硬度を上記と同様に測定した。結果を表2に併記する。

【0026】

【表2】

		実施例				比較例					
		2	3	4	5	4	5	6	7	8	9
(配合割合) (重量%)	トウモロコシデンプン	98	95	90	85	100	100	98	95	90	85
	結晶セルロース	2	5	10	15	0	0	2	5	10	15
処理方法	ハイブリダイザー処理	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-
	単純混合処理	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○
硬度 (kg)		8.36	8.73	9.22	11.23	測定限界1kg未満	測定限界1kg未満	1.22	1.59	1.34	3.42

【0027】更に、上記トウモロコシデンプンと上記結晶セルロースを表3に示す配合割合となるように上記実施例と同様に又は自動乳鉢（日陶科学（株）製、ニッター自動乳鉢ANM-1000型）を用いて（乳鉢の回転数：6rpm、乳棒の回転数：100rpm）処理時間15分間の衝撃力を加えて実施例6～9の複合粉体組成物を得、上記実施例と同様にして錠剤に成形した後、各錠剤の硬度を上記と同様に測定した。結果を表3に併記

する。

【0028】

【表3】

		実施例			
		6	7	8	9
(配合割合) (重量%)	トウモロコシデンプン	95	90	95	90
	結晶セルロース	5	10	5	10
処理方法	ハイブリダイザ処理	○	○	-	-
	自動乳鉢処理	-	-	○	○
硬度 (kg)		6.59	7.45	4.88	6.71

【0029】表2及び表3の結果によれば、所定割合で配合したトウモロコシデンプンと結晶セルロースとを複

合化させた本発明の複合粉体組成物はこれらを単に混合、分散させた混合粉体に比べて、錠剤の硬度を上昇させることが認められる。

【0030】次に、上記トウモロコシデンプンと上記結晶セルロースとを使用して、表3に示す組成となるように各粉体を配合、混合した後、上記実施例と同様にして錠剤を成形した後、各錠剤の硬度を上記と同様に測定した。結果を表4に併記する。なお、表4の複合粉体組成物は、上記トウモロコシデンプンと上記結晶セルロースとを90：10の配合割合で上記実施例1と同様に複合化したものを使用した。

【0031】

【表4】

			実施例	比較例				
			10	10	11	12	13	
組成 (g)	乳糖		10	10	10	10	10	
	複合粉体組成物		3	-	-	-	-	
	トウモロコシデンプン		-	-	2.7	2.7	2.7	
	結晶セル ロース	(アビセル PH-F20)	-	-	0.3	-	-	
		(アビセル PH-101)	-	-	-	0.3	1.5	
硬度 (kg)			2.81	2.01	1.59	1.71	2.56	

【0032】表4の結果によれば、本発明の複合粉体組成物は、乳糖錠剤の硬度を上げることが認められた。

【0033】更に、上記実施例10と同様の複合粉体組成物を使用して表5に示す組成となるように各粉体を配合、混合した後、上記実施例と同様にして錠剤を成形し、各錠剤の硬度を測定した。結果を表5に併記する。

【0034】

【表5】

		実施例	比較例
		11	14
組成 (g)	アセトアミノフェン	300	300
	無水カフェイン	100	100
	複合粉体組成物	170	0
硬度 (kg)		1.59	測定限界以下
賦形剤率 (重量%)		29.8	0

【0035】表5の結果によれば、本発明の複合粉体組成物は、有効成分錠剤の硬度を上げることが認められる。